

06 DEC 2004

516,727

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Dezember 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/000835 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 405/06

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; 67056 Ludwigshafen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/005950

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Juni 2003 (06.06.2003)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 28 196.3 24. Juni 2002 (24.06.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NOACK, Rainer [DE/DE]; Am Sportplatz 1, 04932 Grossthiemig (DE). SANDER, Michael [DE/DE]; Sachsenweg 10, 67117 Limburgerhof (DE). HENNINGSEN, Michael [DE/DE]; Tulpenstr. 7, 67227 Frankenthal (DE).

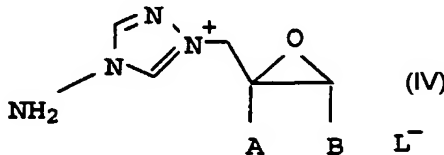
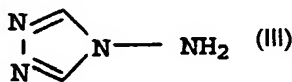
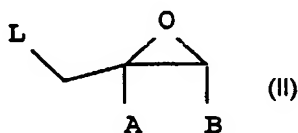
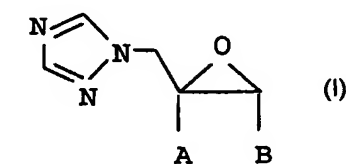
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF 1,2,4-TRIAZOLYLMETHYL-OXIRANES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1,2,4-TRIAZOLYLMETHYL-OXIRANEN



(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of 1,2,4-triazol-1-yl-methyl-oxiranes of formula (I) wherein A and B are the same or different and independently represent C₁-C₄-alkyl, phenyl-C₁-C₂-alkyl, C₃-C₆-cycloalkyl, C₃-C₆-cycloalkenyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, dioxanyl or phenyl. The phenyl radical can contain 1-3 substituents selected from the group: halogen, nitro, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkyloxy,

phenoxy, amino, C₁-C₂-halogenalkyl or phenylsulfonyl, characterised in that a) an oxirane of formula (II) wherein A and B have the above mentioned meaning and L represents a nucleophilically substitutable leaving group which is reacted with 4-amino-1,2,4-triazole of formula (III), IV to form 4-amino-1,2,4-triazolium salts of formula (IV). The invention also relates to a method for the production of 1,2,4-triazolymethyl-oxiranes.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur regiospezifischen Herstellung von 1,2,4-Triazol-1-yl-methyl-oxiranen der Formel I, in der A und B gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl, Phenyl-C₁-C₂-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Dioxanyl oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest ein bis drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Phenoxy, Amino, C₁-C₂-Halogenalkyl oder Phenylsulfonyl tragen kann, wobei man a) ein Oxiran der Formel II in der A und B die oben genannte Bedeutung besitzen und L für eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe steht, mit 4-Amino-1,2,4-triazol der Formel III, IV zu 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalzen der Formel IV umsetzt und Verfahren zur Herstellung von 1,2,4-Triazolymethyl-oxiranen.

WO 2004/000835 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

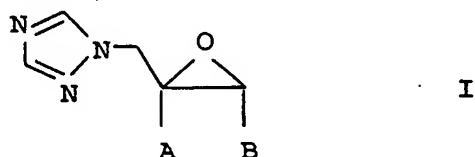
Verfahren zur Herstellung von 1,2,4-Triazolylmethyl-oxiranen

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur regiospezifischen Herstellung von 1,2,4-Triazol-1-yl-methyl-oxiranen der Formel I,

10



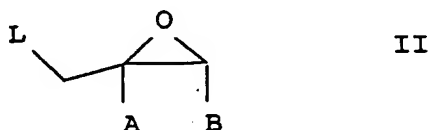
15

in der A und B gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl, Phenyl-C₁-C₂-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Dioxanyl oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest ein bis drei

20 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Phenoxy, Amino, C₁-C₂-Halogenalkyl oder Phenylsulfonyl tragen kann, wobei man

a) ein Oxiran der Formel II,

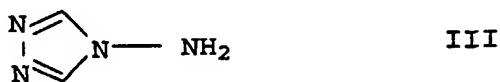
25



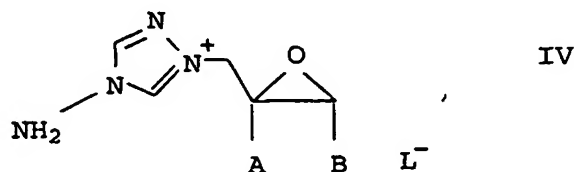
30

in der A und B die oben genannte Bedeutung besitzen und L für eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe steht, mit 4-Amino-1,2,4-triazol der Formel III

35



40



45

zu 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalzen der Formel IV umgesetzt und

- b) die 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalze IV mit Alkalinitriten und Säure oder organischen Nitriten zu 1,2,4-Triazol-1-ylmethyloxiranan der allgemeinen Formel I deaminiert.

4-Aminotriazoliumsalze IV sind Zwischenprodukte für die Herstellung von Azolylmethyloxiranan. Azolylmethyl-oxirane dienen zur Herstellung von fungiziden Mitteln, insbesondere gegen Getreidekrankheiten.

Aus den EP-A 94 564, US 4,906,652, EP-A 330132 und EP-A 334 035 sind Verfahren zur Herstellung von Triazolylmethyloxiranan ausgehend von einem Oxiran der Formel II und 1,2,4-Triazolin Gegenwart einer Base bekannt. Die Verfahren wurden allesamt bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Reaktionszeit liegt bei 8-18 Stunden.

DE-A 39 36 823 beschreibt die Umsetzung von Oxiran II mit Natrium-1,2,4-triazolid on 5 h bei 75°C. Als Lösungsmittel kommen Dimethylformamid und N-Methylpyrrolidon zur Anwendung.

Die Aufarbeitung der enthaltenen Triazolierungsprodukte erfolgt durch Fällung mit Wasser und/oder Extraktion.

Die Verfahren des Standes der Technik sind mit einer Reihe von Nachteilen behaftet.

Bei der Triazolierung von Verbindungen der Formel II entstehen neben den gewünschten 1- auch 4-substituierte Triazole in Anteilen von 10 - 35 %.

Weiterhin entstehen durch Solvolyse und Ringöffnungsreaktionen eine Reihe von Nebenprodukten, die die Ausbeute verringern und die Isolierung und Reinigung der gewünschten Triazolylmethyl-oxirane erheblich erschweren.

Zur Reinigung der anfallenden Isomerengemische werden genannt:

Extraktion (z.B. DE-A 3218130, DE-A 3536529, DE-A 3805376, DE-A 3737888, EP-A 330132, US 4,906,652), Fällung (z.B. DE-A 3936823), Chromatografie (z.B. DE-A 3806089, Rekristallisation aus Diisopropylether (DE-A 3936823, US 4,906,652), Methyl-tert.butylether/n-Hexan (DE-A 3805376, EP-A 330132), Methyl-tert.butylether (DE-A 3737888). In allen Fällen müssen verschiedene Methoden kombiniert werden.

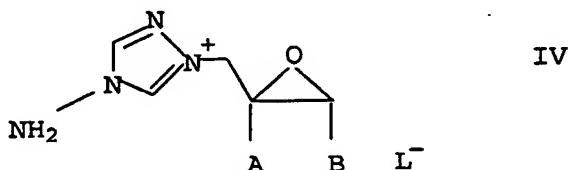
Die Reinheit der biologisch wirksamen Isomeren ist überwiegend unter 92 %, nur nach vorbeschriebener komplizierter Aufarbeitung kann man vertretbare Gehalte von über 94 % erreichen.

- 5 Aus der Literatur ist weiterhin bekannt, dass bei der Alkylierung von 4-Aminotriazolen quarternäre Triazoliumsalze IV gebildet werden, deren acyclische Aminogruppe analog zur Chemie von entsprechend 1,1-substituierten Hydrazinderivaten beispielsweise mit Natriumnitrit und HCl deaminiert werden können. Es entstehen
10 regioselektiv substituierte Triazolderivate (Houben-Weyl, E 14,479ff).

- Diese Reaktion lässt sich auch auf die Alkylierung mit Halomethylketonen übertragen (Astableford et al. J. Org. Chem. 54,731 (1989)
15 und ist für die Herstellung von antimykotischen Wirkstoffen beschrieben, z.B. Can. Pat 2.051.281).

- Oxirane reagieren nach dem EP 618.198 unter Öffnung des Oxiranringes zu 2-Hydroxyalkyl-4-Aminotriazoliumsalzen, die zwar deami-
20 niert werden können, aber dann zu 2-Hydroxyalkyltriazenen führen.

- Nach dem dargestellten Stand der Technik war deshalb nicht zu erwarten, dass sich Verbindungen der Formel II mit 4-Aminotriazolen zu 4-Aminotriazoliumsalzen umsetzen lassen, in denen der Oxiran-
25 ring erhalten bleibt.



30

- Überraschenderweise konnte nun ein solches Verfahren zur Herstellung von 1-substituierten Triazolylmethyloxiranen dadurch gefunden werden, dass man sterisch gehinderte Oxirane II benutzt
35 und mit 4-Aminotriazolen ohne bzw. in Gegenwart von Katalysatoren oder Hilfsstoffen zu einem quarternären Ammoniumsalz IV umgesetzt und anschließend die nicht alkylierte 4-Aminogruppe einer Deaminierung mit Alkalinitriten und einer Säure oder organischen Nitriten unterzieht. Dabei bildet sich die gewünschten
40 1-substituierte Triazolylmethyloxirane ohne Anteile von Verunreinigungen oder 4-substituierten Triazolylmethyloxiranen. Die einwandfreie Bildung der erfindungsgemäßen Produkte war nicht erwartet worden, da man erstens eine Reaktion des Aminotriazoles mit dem Oxiranring zu Hydroxyalkyltriazenen erwarten und zweitens
45 auch die Öffnung des Oxiranringes in Gegenwart einer starken Säure befürchten mußte.

Im folgenden wird das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutert.

Für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich Azolylmethyl-oxirane, die aus folgenden Ausgangsmaterialien hergestellt worden sind.

- a) Oxirane der Formel II in der A und B gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl, Phenyl-C₁-C₂-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Dioxanyl oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest ein bis drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Phenoxy, Amino, C₁-C₂-Halogenalkyl oder Phenylsulfonyl tragen kann und L für eine nukleophil substituierte Abgangsgruppe steht. Die Oxirane lassen sich wie in der EP-A 94564, US 4,906,652, EP-A 330132, EP-A 334035 und DE 3936823 beschrieben herstellen.

Bevorzugte Ausgangsmaterialien tragen die folgenden Substituenten, wobei die Bevorzugung jeweils für sich allein oder in Kombination zu sehen ist:

A und B bedeuten vorzugsweise einen durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy substituierten Phenylrest.

Besonders bevorzugt bedeutet A 4-Fluorphenyl und B 2-Chlorphenyl.

L steht für eine nukleophil substituierte Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogenid, Alkylsulfonat, Arylsulfonat oder Alkylsulfat. Vorzugsweise bedeutet L Chlorid, Bromid, Tosylat und Mesylat. Besonders bevorzugt bedeutet L Mesylat.

- b) 4-Amino-1,2,4-triazole der Formel III oder analoge Derivate.

Das erfindungsgemäß verwendete 4-Aminotriazol ist leicht aus Hydrazin und Formamid zugänglich (Houben-Weyl E 14,525).

Die Herstellung der erfindungsgemäßen 4-Aminotriazoliumsalze IV erfolgt üblicherweise in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels und gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators oder eines Hilfstoffes bei Temperaturen zwischen 0-150°C, bevorzugt 50-150°C.

Zu den bevorzugten organischen Lösungsmitteln gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol, Butanole, Isopropanol, Pentanole, Hexanole, Octanole, Decanole, Methylglykol, Ethylglykol, n-Butyl-

glykol, Ketone, wie Aceton, Methylethylketon oder Cyclohexanon, Nitrile, wie Acetonitril oder Propionitril, Ester wie Ethylacetat, Butylacetat, organische Carbonate wie Dimethylcarbonat oder Diethylcarbonat, nichtaromatische und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan, Toluol, Chlorbenzol oder 1,2-Dichlorbenzol, Ether wie Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Dioxan, Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Tetramethylharnstoff, ferner Dimethylsulfoxid, Sulfolan und entsprechende Gemische.

10

Als bevorzugte organische Lösungsmittel kommen Alkohole wie Methanol, Ethanol, isomere Butanole und Pentanole, Isopropanol, 2-Ethylhexanol, Methylglykol, Ethylglykol, n-Butylglykol sowie deren Gemische mit Toluol, in Betracht.

15

Besonders bevorzugt sind n-Butylglykol, 2-Ethylhexanol sowie deren Gemische mit Toluol.

Als Katalysator geeignet sind quaternäre Ammonium- und Phosphoniumsalze wie Tetrabutylammoniumchlorid, Betaine, wie 4-Dimethylsulfoniumphenolat. Als Hilfsstoffe sind spezielle nucleophile Anionen, z.B. Cyanid, Jodid, Fluorid, Amine, wie DABCO, Dimethylaminopyridin, Dimethylcyclohexylamin, Tributylamin, Triethylamin oder DBU geeignet.

25

Die Katalysatoren werden in Mengen von 0,01-5 mol% bezüglich des Oxirans II verwendet, die Hilfsstoffe in Mengen von 5-300 mol-%.

Die 4-Aminotriazoliumsalze der Formel IV können aus den Reaktionsmischungen durch Kristallisation und/oder Fällung gegebenenfalls bei tiefen Temperaturen unter 10 °C in reiner Form erhalten werden.

Die 4-Aminotriazoliumsalze der Formel IV werden in Wasser gelöst und mit Alkalimetallnitriten, wie Kalium- oder Natriumnitrit und starken Säuren, wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei -10 bis 60°C behandelt. Es können auch organische Nitrite wie beispielsweise n-Butylnitrit oder t-Butylnitrit verwendet werden.

Neben der wässrigen Lösung kann die Deaminierung auch in wässrig/organischen Lösungsmittelgemischen wie Wasser/THF, Wasser/Alkohole oder Wasser/NMP durchgeführt werden.

45

Weiterhin ist es möglich, die benutzten Lösungsmittel durch Verdampfen zu entfernen und den Rückstand unter Umständen nach einer Abtrennung der nicht wasserlöslichen Komponenten einer Deaminierung zu unterwerfen.

5

Eine spezielle Variante ist die Durchführung der Aminotriazolierung in einem mit Wasser wenig mischbaren Lösungsmittel wie n-Butanol, i-Pentanol, 2-Ethylhexanol oder Tetrabutylharnstoff, unter gleichzeitiger oder nachfolgender Extraktion des quar-

10 nären Salzes mit Wasser.

Die gebildeten Triazolylmethyloxirane fallen in der Regel schon bei der Deaminierung aus der wässrigen Lösung aus. Die Fällung kann durch Neutralisation komplettiert werden.

15

Durch das erfindungsgemäße Verfahren wird das Verhältnis von 1- zu 4-substituierten Triazolen (Regioselektivität) auf einen Wert von über 50 angehoben. Häufig sind 4-substituiertes Triazol-derivate nicht mehr nachweisbar.

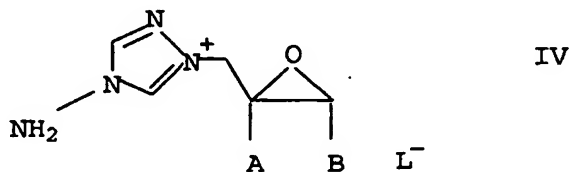
20

Das erhaltene Produkt braucht nicht mehr aufwendig gereinigt zu werden. Der Gehalt an 1-substituierten Triazol liegt in der Regel über 98 %.

25 Der Anteil an inaktiven Isomeren und Nebenprodukten ist erheblich gesunken und somit die ökologische Effizienz des agrochemisches Wirkstoffes wesentlich erhöht.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind

30 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalze der Formel IV,



35

in der A und B gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl, Phenyl-C₁-C₂-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl,

40 C₃-C₆-Cycloalkenyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Dioxanyl oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest ein bis drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Nitro, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Phenoxy, Amino, C₁-C₂-Halogenalkyl oder Phenylsulfonyl tragen kann, und in der L⁻ für das Anion einer

45 nucleophil substituierbaren Abgangsgruppe steht wie beispielsweise Halogenid, Alkylsulfonat, Arylsulfonat oder Alkylsulfat.

A und B bedeuten vorzugsweise einen durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyloxy substituierten Phenylrest.

Besonders bevorzugt bedeutet A 4-Fluorphenyl und B - 2-Chlor-5 phenyl.

Bevorzugt steht L⁻ für Chlorid, Bromid Tosylat und Mesylat.

Besonders bevorzugt bedeutet L⁻ Mesylat.

10

Die für die Substituenten A, B und L genannten organischen Molekülteile stellen Sammelbegriffe für individuelle Aufzählungen der einzelnen Gruppenmitglieder dar. Sämtliche Kohlenwasserstoffketten, also alle Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Phenylalkyl,

15 Cycloalkyl, Cycloalkenyl können geradkettig oder verzweigt sein.

Sofern nicht anders angegeben tragen halogenierte Substituenten vorzugsweise ein bis fünf gleiche oder verschiedene Halogenatome. Die Bedeutung Halogen steht jeweils für Fluor, Chlor, Brom oder

20 Iod.

Ferner bedeuten beispielsweise:

25

- C₁-C₄-Alkyl: z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl;

30

- C₁-C₂-Halogenalkyl: einen C₁-C₂-Alkylrest, wie vorstehend genannt, der partiell oder vollständig durch Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod substituiert ist, also z.B. Chlormethyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlormethyl, Dichlorfluormethyl, Chlor-difluormethyl, 2-Fluorethyl, 2-Chlorethyl, 2-Bromethyl, 2-Iod-ethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2-fluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Pentafluor-ethyl.

3540

- C₁-C₄-Alkoxy: z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy;

45

- Phenyl - C₁-C₂-Alkyl: durch einen Phenylrest substituierten C₁-C₂-Alkyl, wie Benzyl, 1-Phenylethyl und 2-Phenylethyl;

45

- C₃-C₆-Cycloalkyl: z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl;

- C₃-C₆-Cycloalkenyl: wie C₃-C₆-Cycloalkyl mit einer Doppelbindung wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl..

5

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele erläutert.

Als Oxiran II wurde in allen Fällen eine Verbindung der Formel II mit folgenden Substituenten eingesetzt: L = CH₃SO₂O-, B = 4-Fluorphenyl und A = 2-Chlorphenyl.

Beispiel 1:

15 142,8 g der Verbindung II (L = MeSO₂O-, cis/trans 5:95) werden mit 33,6 g 4-Amino-1,2,4-triazol und 400 ml n-Butanol 8 h auf 100 °C erhitzt. Das gebildete Aminotriazoliumsalz fällt aus der Reaktionsmischung in fester Form aus. Der Umsatz bezüglich Mesylat beträgt über 90 % (HPLC-Methode). Nach dem Abkühlen der Mischung
20 können 110 g 4-Aminotriazoliumsalz IV abgetrennt werden (62 % Ausbeute). Die Mutterlauge kann mit dem in Lösung verbliebenen Aminotriazoliumsalz (ca. 45 g) für einen weiteren Ansatz benutzt werden.

25 Das 4-Aminotriazoliumsalz hat einen Fp. = 192 °C.

Beispiel 2:

142,8 g der Verbindung II (L = MeSO₂O-, cis/trans 5:95) werden in
30 500 ml Isopropanol gelöst und anschließend 8 h bei 80 °C mit 33,6 g 4-Aminotriazol erhitzt. Man erreicht einen Umsatz der Verbindung II von 51 % und kann aus der abgekühlten Lösung ca. 72 g 4-Aminotriazoliumsalz IV abtrennen (80 % der umgesetzten Verbindung II). Der Fp. liegt bei 193 °C.

35

Ein analoger Versuch in Gegenwart von 0,2 g Kaliumiodid erreicht nach 8 h einen Umsatz von 67 %.

Beispiel 3:

40

454 ml Mesylat-DMF Lösung, enthaltend 143 g Mesylat II (cis/trans 5:95) werden mit 33,6 g 4-Amino-1,2,4-triazol und 400 ml N-Methylpyrrolidon 2 h auf 130 °C erhitzt. Das gebildete Aminotriazoliumsalz IV kann nach dem Entfernen des Lösungsmittels mit Vakuum
45 durch vorsichtiges Waschen des Rückstandes mit Aceton/MeOH gereinigt werden. Der Umsatz bezüglich Mesylat beträgt über 97 % (HPLC-Methode). Es können 140 g 4-Aminotriazoliumsalz IV isoliert

werden (81 % Ausbeute). Das 4-Aminotriazoliumsalz IV hat einen Fp. = 190 °C.

Beispiel 4:

5

Eine Mischung aus 5 g (14 mmol) Mesylat und 1,4 g (17 mmol) 4-Amino-1,2,4-triazol in 20 g (153 mmol) 2-Ethylhexanol wird 16 h bei 80 °C gerührt. Danach werden 50 g VE-Wasser zugegeben und nach 5 min bei 65 °C werden die Phasen getrennt. Ausbeute (quant.

10 HPLC): 85 %

Beispiel 5:

Eine Mischung aus 5 g (14 mmol) Mesylat und 1,1 g (13 mmol)

15 4-Amino-1,2,4-triazol in 20 g (148 mmol) Diglyme wird 7 h bei 80 °C gerührt. Danach werden 50 g VE-Wasser zugegeben und nach 5 min bei 65 °C werden die Phasen getrennt. Ausbeute (quant. HPLC): 25 %

Beispiel 6:

20

Eine Mischung aus 5 g (14 mmol) Mesylat und 1,4 g (17 mmol) 4-Amino-1,2,4-triazol in 20 g (202 mmol) N-Methylpyrrolidon wird 7 h bei 100 °C gerührt. Danach werden 50 g VE-Wasser zugegeben und nach 5 min bei 65 °C werden die Phasen getrennt. Ausbeute (quant.

25 HPLC): 72 %

Beispiel 7:

Eine Mischung aus 5 g (14 mmol) Mesylat und 1,4 g (17 mmol)

30 4-Amino-1,2,4-triazol in 20 g (149 mmol) Diethylenglykol-dimethylether wird 7 h bei 100 °C gerührt. Danach werden 50 g VE-Wasser zugegeben und nach 5 min bei 65 °C werden die Phasen getrennt. Ausbeute (quant. HPLC): 51 %

35 Beispiel 8:

Eine Mischung aus 5 g (14 mmol) Mesylat und 1,4 g (17 mmol)

40 4-Amino-1,2,4-triazol in 20 g (203 mmol) Cyclohexanon wird 6 h bei 90 °C gerührt. Danach werden 50 g VE-Wasser zugegeben und nach 5 min bei 65 °C werden die Phasen getrennt. Ausbeute (quant. HPLC): 2 %

Beispiel 9:

45 Eine Mischung aus 5 g (14 mmol) Mesylat und 1,4 g (17 mmol)

4-Amino-1,2,4-triazol in 20 g (153 mmol) 1-Octanol wird 6 h bei 80 °C gerührt. Danach werden 50 g VE-Wasser zugegeben und nach 5

min bei 65 °C werden die Phasen getrennt. Ausbeute (quant. HPLC): 65%

Beispiel 10:

5

Eine Mischung aus 5 g (14 mmol) Mesylat und 1,4 g (17 mmol) 4-Amino-1,2,4-triazol in 20 g (227 mmol) Ethylencarbonat wird 6 h bei 80 °C gerührt. Danach werden 50 g VE-Wasser zugegeben und nach 5 min bei 65 °C werden die Phasen getrennt. Ausbeute (quant.

10 HPLC): 27 %

Beispiel 11:

Eine Mischung aus 5 g (14 mmol) Mesylat und 1,4 g (17 mmol) 4-Amino-1,2,4-triazol in 20 g (194 mmol) Benzonitril wird 6 h bei 80 °C gerührt. Danach werden 50 g VE-Wasser zugegeben und nach 5 min bei 65 °C werden die Phasen getrennt. Ausbeute (quant. HPLC): 49 %

20 Beispiel 12:

Eine Mischung aus 5 g (14 mmol) Mesylat und 1,4 g (17 mmol) 4-Amino-1,2,4-triazol in 20 g (200 mmol) Cyclohexanol wird 17 h bei 80 °C gerührt. Danach werden 50 g VE-Wasser zugegeben und nach 5 min bei 65 °C werden die Phasen getrennt. Ausbeute (quant. HPLC): 29 %

Beispiel 13:

30 Eine Mischung aus 5 g (14 mmol) Mesylat und 1,4 g (17 mmol) 4-Amino-1,2,4-triazol in 20 g (136 mmol) 1,2-Dichlorbenzol wird 16 h bei 80 °C gerührt. Danach werden 50 g VE-Wasser zugegeben und nach 5 min bei 65 °C werden die Phasen getrennt. Ausbeute (quant. HPLC): 21 %

35

Beispiel 14:

Zu einer Lösung aus 252,2 g (3,0 mol) 4-Amino-1,2,4-triazol in 1070,4 g (8,4 mol) n-Butylglykol werden bei 90 °C und 130 mbar 40 356,8 g (1,0 mol) Mesylat in 2020 g Toluol zudosiert. Dosierung und Destillation werden nach minimal 6 h beendet und anschließend auf 85 °C abkühlen gelassen. Danach wird bis 65 °C eine Rampe von 3 K/h gefahren. Nach Abkühlung der erhaltenen Maische auf 25 °C wird die Suspension anschließend über eine Saugfritte filtriert. 45 Ausbeute (quant. HPLC): 98 %

Beispiel 15:

Zu einer Lösung aus 86,4 g (1,03 mol) 4-Amino-1,2,4-triazol und 128,3 g Tri-n-butylamin (0,69 mol) in 600g g (4,7 mol) n-Butylglykol werden bei 90 °C und 130 mbar 121 g (0,34 mol) Mesylat in 679 g Toluol zudosiert. Dosierung und Destillation von 556 g werden nach minimal 6 h beendet und anschließend auf 85 °C abkühlen gelassen. Danach wird bis 65 °C eine Rampe von 3 K/h gefahren. Nach Abkühlung der erhaltenen Maische auf 25 °C wird die

10 Suspension anschließend über eine Saugfritte filtriert. Ausbeute (quant. HPLC): 77 %

Beispiel 16:

15 Zu einer Lösung aus 86,4 g (1,03 mol) 4-Amino-1,2,4-triazol und 43,2 g Tri-n-butylamin (0,34 mol) in 600g g (4,7 mol) n-Butylglykol werden bei 90 °C und 130 mbar 121 g (0,34 mol) Mesylat in 679 g Toluol zudosiert. Dosierung und Destillation von 556 g werden nach minimal 6 h beendet und anschließend auf 85 °C abkühlen gelassen. Danach wird bis 65 °C eine Rampe von 3 K/h gefahren. Nach

20 Abkühlung der erhaltenen Maische auf 25 °C wird die Suspension anschließend über eine Saugfritte filtriert. Ausbeute (quant. HPLC): 52 %

25 Beispiel 17:

Zu einer Lösung aus 84,8 g (1,01 mol) 4-Amino-1,2,4-triazol in 600 g (4,7 mol) n-Butylglykol werden bei 90 °C und 130 mbar 128,2 g (0,36 mol) Mesylat in 725 g Toluol zudosiert. Dosierung und

30 Destillation von 631 g Toluol werden nach minimal 6 h beendet und anschließend auf 85 °C abkühlen gelassen. Danach wird bis 65 °C eine Rampe von 3 K/h gefahren. Nach Abkühlung der erhaltenen Maische auf 25 °C wird die Suspension anschließend über eine Saugfritte filtriert. Ausbeute (quant. HPLC): 99 %.

35

Deaminierung:

Beispiel 18:

40 Durchführung

50 mMol festes 4-Aminotriazoliumsalz IV (22 g, A = 4-Fluorphenyl und B = 2-Chlorphenyl) werden in 150 ml Wasser aufgenommen und mit 110 mMol konz. Salzsäure (11 ml) versetzt. Anschließend wird

45 auf 0 °C abgekühlt. Man läßt eine Lösung von 3,6 g (52 mMol) Natriumnitrit in 50 ml Wasser bei dieser Temperatur langsam zutropfen, wobei eine schonende Gasentwicklung einsetzt. Nach be-

endeter Zugabe läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und neutralisiert anschließend mit verdünnter Kaliumcarbonat-Lösung (~ 50 ml einer 15 %igen wässrigen Lösung). Das ausfallende Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

5

Ausbeute: 95 %, Fp. 136 °C, Gehalt: 98,5 %b trans-Epoxiconazol (trans bez. A und B).

Beispiel 19:

10

Man legt unter Stickstoff 1162,5 g (0,5 mol) 18,9 %ige wässrige Triazoliumsalzlösung vor und stellt den pH mittels 18 %iger Salzsäure auf < 1,0 ein. Die Reaktionsmischung wird auf 60 °C aufgeheizt. Anschließend werden parallel 250 ml (0,8 mol) 20 %ige Na-

15 triumnitrit-Lösung (1,6 eq) und 80 g (0,39 mol) 18 %ige Salzsäure (0,8 eq) bei pH 1 über einen Zeitraum von 1 h zudosiert. Die Suspension wird 1,5 h bei 60 °C nachgerührt, auf 20 °C abgekühlt und mit 15 %iger NaOH neutralisiert. Danach wird die Suspension über eine Saugfritte abgetrennt und der Feststoff im VTS bei 20
20 mbar und 50 °C Innentemperatur getrocknet. Ausbeute (quant. HPLC): 87,8 %

Beispiel 20:

25 Man legt unter Stickstoff 214 g (0,05 mol) 10,8%ige wässrige Triazoliumsalzlösung vor. Die Reaktionsmischung wird auf 50 °C aufgeheizt. Anschließend werden 7,0 g (0,065 mol) n-Butylnitrit über einen Zeitraum von 1 h zudosiert. Die Suspension wird 1 h bei 50 °C nachgerührt, auf 20 °C abgekühlt und über eine Saug-
30 fritte abgetrennt und der Feststoff im VTS bei 20 mbar und 50 °C Innentemperatur getrocknet. Ausbeute (quant. HPLC): 49,0 %

Beispiel 21:

35 Man legt unter Stickstoff 940 g (0,13 mol) 6,1%ige wässrige Triazoliumsalzlösung vor und stellt den pH mittels 18 %iger Salzsäure auf < 1,0 ein. Die Reaktionsmischung wird auf 60 °C aufgeheizt. Anschließend werden parallel 61,3 ml (0,2 mol) 20 %ige Natriumnitrit-Lösung (1,5 eq) und 29 g (0,39 mol) 18 %ige Salzsäure (1,1
40 eq) bei pH 1 über einen Zeitraum von 1 h zudosiert. Die Suspension wird 1,5 h bei 60 °C nachgerührt, auf 20 °C abgekühlt und über eine Saugfritte abgetrennt und der Feststoff im VTS bei 20 mbar und 50 °C Innentemperatur getrocknet. Ausbeute (quant. HPLC): 92,7 %

45

Beispiel 22:

Extraktion

- 5 142,8 g der Verbindung II werden in 500 ml n-Butanol gelöst und anschließend 7 h mit 33,6 g 4-Aminotriazol erhitzt. Man erreicht einen Umsatz der Verbindung II von 83 %. Nach der Zugabe von 100 ml Toluol extrahiert man die organische Phase dreimal mit jeweils 500 ml Wasser. Die wässrige Lösung wird auf 0 - 5 °C ge-
- 10 kühlt, mit 160 ml 18 % HCl acidifiziert und anschließend portionsweise mit einer Lösung von 27,6 g Natriumnitrit in 100 ml Wasser versetzt (N₂O-Entwicklung). Dabei fällt ein weißer Niederschlag aus, der nach dem Waschen mit MeOH/Wasser und Trocknen bei 80 °C 65 g isomerenfreies trans-Epoxiconazol ergibt. Aus der Mutterlauge können nach dem Neutralisieren mit 2N NaOH noch etwa 18 g unreineres Epoxiconazol erhalten werden.

Ausbeute an reinem Produkt bezüglich der Verbindung II: 59,3 %,
gehalt: 97,9 % trans-Epoxiconazol, Fp. von 136 °C.

20

Die organische Phase kann für einen weiteren Ansatz benutzt werden, wobei man das zugegebene Toluol durch Abdestillieren zurückgewinnt und erst bei der Extraktion wieder zusetzt.

25 Beispiel 23:

- 142,8 g der Verbindung II werden in 500 ml n-Butanol gelöst und anschließend 12 h mit 33,6 g 4-Aminotriazol erhitzt. Man erreicht einen Umsatz der Verbindung II von 97 %. Nach dem vorsichtigen
- 30 Entfernen des Lösungsmittels bei 8 mbar und 60 °C wird der Rückstand in 1000 l Wasser aufgelöst und zweimal mit 100 ml Toluol nicht umgesetzte Verbindung II extrahiert.

- Die wässrige Lösung wird auf 0 - 5 °C gekühlt, mit 160 ml 18 % HCl
- 35 acidifiziert und anschließend portionsweise mit einer Lösung von 27,6 g Natriumnitrit in 100 ml Wasser versetzt (N₂O-Entwicklung). Dabei fällt ein weißer Niederschlag aus. Nach 4 h wird mit Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und abgesaugt. Man erhält nach dem Waschen mit MeOH/Wasser und Trocknen bei 80 °C 143 g isomeren-
- 40 freies trans-Epoxiconazol.

Ausbeute: 83 %
Fp. 136 °C
Gehalt: 98,7 %

45

Beispiel 24:

Extraktive Eintopfreaktion

5 Durchführung:

35,6 g der Verbindung II ($L = \text{MeSO}_2\text{O}_-$, cis/trans 5:95, 100 mMol) werden in 200 ml Tetrabutylharnstoff aufgenommen und mit 8,8 g (105 mMol) 4-Amino-1,2,4-triazol sowie 200 ml Wasser unter Zugabe
10 von Tetrabutylammoniumchlorid versetzt. Anschließend wird 4 Stunden am Rückfluss gekocht (Umsatz bez. auf Verbindung II ca. 30 %). Das Reaktionsprodukt geht hierbei in der wässrigen Phase in Lösung, während nicht umgesetzte Alkylverbindung sowie überschüssiges Aminotriazol in der nicht mischbaren, organischen
15 Phase verbleibt. Man läßt abkühlen und trennt die wässrige Phase ab. Die organische Phase kann rückgeführt werden.

Die wässrige Phase wird mit der 2,2fachen molaren Menge an konz. Salzsäure versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Man läßt die entsprechende molare Menge an Natriumnitrit, gelöst in 50 ml Wasser,
20 bei dieser Temperatur langsam zutropfen, wobei eine schonende Gasentwicklung einsetzt. Nach beendeter Zugabe läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und neutralisiert anschließend mit verdünnter Kaliumcarbonatlösung. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt,
25 mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute (bezogen auf eingesetzte Alkylverbindung): 8,2 g trans-Epoxiconazol (80 % bez. auf umgesetzte Verbindung II).

30

35

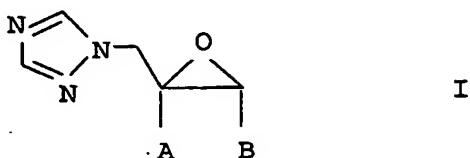
40

45

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1,2,4-Triazol-1-ylmethyloxirane-
 5 nen der allgemeinen Formel I

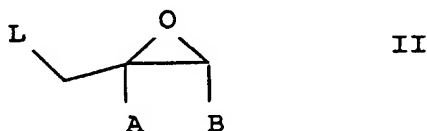
10



in der A und B gleich oder verschieden sind und unabhängig
 voneinander C₁-C₄-Alkyl, Phenyl-C₁-C₂-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl,
 15 C₃-C₆-Cycloalkenyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl,
 Dioxanyl oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest ein bis
 drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Nitro,
 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyloxy, Phenoxy, Amino, C₁-C₂-Halogen-
 20 alkyl oder Phenylsulfonyl tragen kann, dadurch gekennzeich-
 net, dass man

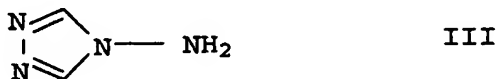
a) ein Oxiran der Formel II,

25

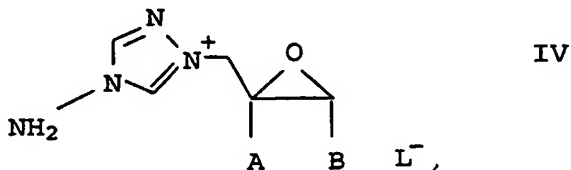


30 in der A und B die oben genannte Bedeutung besitzen und L für
 eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe steht, mit
 4-Amino-1,2,4-triazol der Formel III

35



40



45

zu 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalzen der Formel IV umgesetzt und

- b) die 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalze IV mit Alkalinitriten und Säure oder organischen Nitriten zu 1,2,4-Triazol-1-ylmethyloxiranen der allgemeinen Formel I deaminiert.

5

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in der Stufe a) in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels durchführt.

- 10 3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Lösungsmittel Alkohole, Ketone, Nitrile, Ester, organische Carbonate, nichtaromatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, Ether, Amide, Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder deren Gemische verwendet.

15

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Lösungsmittel Methanol, Ethanol, Butanole, Isopropanol, Pentanole, Hexanole, Octanole, Decanole, Methylglykol, Ethylglykol, n-Butylglykol, Aceton, Methylethylketon, Cyclohexanon, Acetonitril, Propionitril, Ethylacetat, Butylacetat, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Tetramethylharnstoff, Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder deren Gemische verwendet.

25

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als organisches Lösungsmittel n-Butylglykol, 2-Ethylhexanol oder deren Gemische mit Toluol verwendet.

- 30 6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in der Stufe a) bei Temperaturen von 50 bis 150°C durchführt.

7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in der Stufe a) in Gegenwart von 0,01-5 mol-% eines Katalysators oder 5-300 mol-% eines Hilfsstoffes durchführt.

35

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator quarternäre Ammoniumsalze, quaternäre Phosphoniumsalze, Betaine und/oder als Hilfsstoffe nucleophile Anionen und Amine verwendet.

40

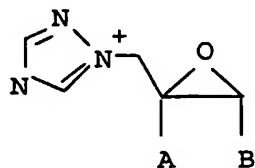
9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator Tetrabutylammoniumchlorid, 4-Dimethylsulfoniumphenolat und/oder als Hilfsstoffe Cyanide,

45

Jodide, Fluoride, DABCO, Dimethylaminopyridin, Dimethylcycloheylamin, Tributylamin, Triethylamin oder DBU verwendet.

10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man die in der Stufe a) gebildeten 4-Aminotriazoliumsalze der Formel IV durch Fällung und/oder Kristallisation aus der Reaktionsmischung abtrennt.
11. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die Fällung und/oder Kristallisation der 4-Aminotriazoliumsalze der Formel IV bei Temperaturen unter 10°C durchführt.
12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man die in der Stufe a) gebildeten 4-Aminotriazoliumsalze der Formel IV durch kontinuierliche und/oder diskontinuierliche Extraktion aus der Reaktionsmischung extrahiert.
13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man die kontinuierliche und/oder diskontinuierliche Extraktion mit Wasser, ggf. in Gegenwart eines mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittels, durchgeführt.
14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man die Deaminierung der Stufe b) in wässriger Lösung, Wasser/THF, Wasser/Alkohole oder Wasser/NMP durchführt.
15. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass man die Deaminierung der Stufe b) mit organischen Nitriten in wässriger oder organischer Lösung oder in wässrig/organischen Lösungsgemischen wie Wasser/THF, Wasser/Alkohole, Wasser/NMP durchführt.
16. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass man die Deaminierung der Stufe b) bei einer Temperatur von -10 bis 60°C durchführt.

17. 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalze der Formel IV,



IV

L⁻

in der A, B und L⁻ die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.

18. 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalze der Formel IV gemäß Anspruch
17, in der A und B gleich oder verschieden sind und einen
5 durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituierten
Phenylrest bedeuten.
19. 4-Amino-1,2,4-triazoliumsalze der Formel IV gemäß Anspruch
17, in der A für 4-Fluorphenyl und B für 2-Chlorphenyl
10 stehen.

15

20

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/05950

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 02476 A (MERCK SHARP & DOHME ;HOUGHTON PETER GRENVILLE (GB)) 3 February 1994 (1994-02-03) claims ---	1
A	EP 0 618 198 A (TEVA PHARMA) 5 October 1994 (1994-10-05) cited in the application claims ---	1
A	CA 2 051 281 A (IND CHIMICA SRL) 14 March 1993 (1993-03-14) cited in the application claims ---	1
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 September 2003

Date of mailing of the international search report

19/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/05950

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 4 906 652 A (KARBACH STEFAN ET AL) 6 March 1990 (1990-03-06) cited in the application column 1-3</p> <p>-----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 93/05950

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9402476	A	03-02-1994	AT 159017 T	15-10-1997
			AU 672215 B2	26-09-1996
			AU 4578393 A	14-02-1994
			CA 2140146 A1	03-02-1994
			CN 1085555 A ,B	20-04-1994
			CN 1166486 A ,B	03-12-1997
			CZ 9500091 A3	13-09-1995
			DE 69314492 D1	13-11-1997
			DE 69314492 T2	16-04-1998
			DK 651748 T3	27-10-1997
			EP 0651748 A1	10-05-1995
			ES 2107675 T3	01-12-1997
			FI 950193 A	17-01-1995
			WO 9402476 A1	03-02-1994
			GR 3024957 T3	30-01-1998
			HU 71901 A2	28-02-1996
			JP 7509697 T	26-10-1995
			MX 9304419 A1	31-03-1994
			NZ 254199 A	26-04-1996
			RO 113348 B1	30-06-1998
			RU 2126003 C1	10-02-1999
			SK 6595 A3	11-07-1995
			US 5567819 A	22-10-1996
			US 5717104 A	10-02-1998
EP 0618198	A	05-10-1994	IL 105200 A	18-03-1997
			AT 192440 T	15-05-2000
			AU 683443 B2	13-11-1997
			AU 5907794 A	06-10-1994
			CA 2119995 A1	30-09-1994
			DE 69424215 D1	08-06-2000
			DE 69424215 T2	30-11-2000
			DK 618198 T3	07-08-2000
			EP 0618198 A1	05-10-1994
			ES 2145097 T3	01-07-2000
			HU 70751 A2	30-10-1995
			JP 6340637 A	13-12-1994
			NZ 260190 A	28-03-1995
			SK 34994 A3	08-02-1995
			US 5484936 A	16-01-1996
			ZA 9402093 A	13-01-1995
CA 2051281	A	14-03-1993	IT 1249211 B	20-02-1995
			AT 400145 B	25-10-1995
			AT 113291 A	15-02-1995
			CA 2051281 A1	14-03-1993
			ES 2026416 A6	16-04-1992
US 4906652	A	06-03-1990	DE 3511411 A1	02-10-1986
			DE 3536529 A1	23-04-1987
			AT 71095 T	15-01-1992
			AT 68697 T	15-11-1991
			AU 5554986 A	16-10-1986
			AU 586234 B2	06-07-1989
			AU 5555086 A	02-10-1986
			CA 1271764 A1	17-07-1990
			DD 244057 A5	25-03-1987
			DE 3682093 D1	28-11-1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05950

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4906652	A	DE 3683175 D1	13-02-1992
		EP 0196038 A2	01-10-1986
		EP 0196583 A2	08-10-1986
		HU 41402 A2	28-04-1987
		IL 78175 A	31-10-1989
		JP 61229820 A	14-10-1986
		JP 2048561 C	25-04-1996
		JP 7084463 B	13-09-1995
		JP 61246179 A	01-11-1986
		KR 9301412 B1	27-02-1993
		MX 9203406 A1	01-08-1992
		NZ 215655 A	28-10-1988
		US 4652580 A	24-03-1987
		ZA 8602289 A	26-11-1986
		CS 253748 B2	17-12-1987
		PL 148706 B2	30-11-1989

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP/05/05950

A. KLASSE FÜR DEN ANMELDUNGSGEGENSTAND
IPK 7 C07D405/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Beurteilender Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

TPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 02476 A (MERCK SHARP & DOHME ;HOUGHTON PETER GRENVILLE (GB)) 3. Februar 1994 (1994-02-03) Ansprüche ---	1
A	EP 0 618 198 A (TEVA PHARMA) 5. Oktober 1994 (1994-10-05) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1
A	CA 2 051 281 A (IND CHIMICA SRL) 14. März 1993 (1993-03-14) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1

	---/---	

X Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Y Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

*O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

***Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist**

*& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. September 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/09/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 83/05950

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>US 4 906 652 A (KARBACH STEFAN ET AL) 6. März 1990 (1990-03-06) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1-3</p> <p>-----</p>	1

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu dieser Patentfamilie gehören

Internationale Patentnummern

PCT/EP/93/05950

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9402476	A	03-02-1994	AT 159017 T 15-10-1997
			AU 672215 B2 26-09-1996
			AU 4578393 A 14-02-1994
			CA 2140146 A1 03-02-1994
			CN 1085555 A , B 20-04-1994
			CN 1166486 A , B 03-12-1997
			CZ 9500091 A3 13-09-1995
			DE 69314492 D1 13-11-1997
			DE 69314492 T2 16-04-1998
			DK 651748 T3 27-10-1997
			EP 0651748 A1 10-05-1995
			ES 2107675 T3 01-12-1997
			FI 950193 A 17-01-1995
			WO 9402476 A1 03-02-1994
			GR 3024957 T3 30-01-1998
			HU 71901 A2 28-02-1996
			JP 7509697 T 26-10-1995
			MX 9304419 A1 31-03-1994
			NZ 254199 A 26-04-1996
			RO 113348 B1 30-06-1998
			RU 2126003 C1 10-02-1999
			SK 6595 A3 11-07-1995
			US 5567819 A 22-10-1996
			US 5717104 A 10-02-1998
EP 0618198	A	05-10-1994	IL 105200 A 18-03-1997
			AT 192440 T 15-05-2000
			AU 683443 B2 13-11-1997
			AU 5907794 A 06-10-1994
			CA 2119995 A1 30-09-1994
			DE 69424215 D1 08-06-2000
			DE 69424215 T2 30-11-2000
			DK 618198 T3 07-08-2000
			EP 0618198 A1 05-10-1994
			ES 2145097 T3 01-07-2000
			HU 70751 A2 30-10-1995
			JP 6340637 A 13-12-1994
			NZ 260190 A 28-03-1995
			SK 34994 A3 08-02-1995
			US 5484936 A 16-01-1996
			ZA 9402093 A 13-01-1995
CA 2051281	A	14-03-1993	IT 1249211 B 20-02-1995
			AT 400145 B 25-10-1995
			AT 113291 A 15-02-1995
			CA 2051281 A1 14-03-1993
			ES 2026416 A6 16-04-1992
US 4906652	A	06-03-1990	DE 3511411 A1 02-10-1986
			DE 3536529 A1 23-04-1987
			AT 71095 T 15-01-1992
			AT 68697 T 15-11-1991
			AU 5554986 A 16-10-1986
			AU 586234 B2 06-07-1989
			AU 5555086 A 02-10-1986
			CA 1271764 A1 17-07-1990
			DD 244057 A5 25-03-1987
			DE 3682093 D1 28-11-1991

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationalen Zeichen

PCT/EP 88/05950

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4906652 A		DE 3683175 D1	13-02-1992
		EP 0196038 A2	01-10-1986
		EP 0196583 A2	08-10-1986
		HU 41402 A2	28-04-1987
		IL 78175 A	31-10-1989
		JP 61229820 A	14-10-1986
		JP 2048561 C	25-04-1996
		JP 7084463 B	13-09-1995
		JP 61246179 A	01-11-1986
		KR 9301412 B1	27-02-1993
		MX 9203406 A1	01-08-1992
		NZ 215655 A	28-10-1988
		US 4652580 A	24-03-1987
		ZA 8602289 A	26-11-1986
		CS 253748 B2	17-12-1987
		PL 148706 B2	30-11-1989